Aus der Psychiatrischen Universitätsklinik Waldau-Bern
(Direktion: Prof. Dr. J. Klaesi)

Arbeit aus dem hirnanatomischen Laboratorium
(Leiter: Dr. E. Grünthal)

Netzhauttumoren bei tuberöser Sklerose

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

Vorgelegt von

HANS ZBINDEN

aus Jaberg

1942

VERLAG VON S. KARGER / BASEL

Printed in Switzerland

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. J. Klaesi von der Medizinischen Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 15. Juli 1942.

Der Dekan der medizinischen Fakultät:

i. V. Bluntschli, Prodekan

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderdruck aus „Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie"
Vol. 106, Nr. 2—4

Die tuberöse Sklerose, erstmals 1863 von *Recklinghausen*[1] beschrieben, aber erst seit 1881 von *Bourneville*[1] und fast gleichzeitig von *Hartdegen*[1] („Neuroma ganglio-cellulare") als klinisches Krankheitsbild herausgearbeitet, gehört „in anatomischer Hinsicht heute zu den bestbekannten Formen der Idiotie" *(Schob)*.

Das Leiden ist gekennzeichnet durch Idiotie, Epilepsie und charakteristische Veränderungen der Haut (Adenoma sebaceum und andere Naevusformen, Chagrinlederhaut, Fibroma pendulum), während bei der Obduktion neben den Veränderungen des Gehirns, welche der Krankheit den Namen gaben, auch Tumoren der Niere, des Herzens (Rhabdomyome), der Schilddrüse, Nebenniere, Leber und der Ovarien beobachtet werden.

Van der Hoeve beschrieb 1921 intra vitam beobachtete Augengeschwülste bei sechs Patienten, welche an klinisch sicher diagnostizierter tuberöser Sklerose litten, und veröffentlichte 1923 die Ergebnisse der histologischen Untersuchung von zweien seiner Fälle. Dabei wies er auf das familiäre Auftreten der tuberösen Sklerose hin und berichtete über Untersuchungen an einer von der Krankheit befallenen Familie. Er betonte die diagnostische Bedeutung der klinisch feststellbaren Fundus- und Papillengeschwülste, die sich besonders aus dem Umstand ergibt, daß einmal die Kardinalsymptome der Krankheit, Idiotie und epileptische Anfälle, sich mitunter erst relativ spät entwickeln, und daß außerdem gelegentlich abortive Formen auftreten, bei welchen, wie in einem vom Autor beobachteten Falle, die Netzhautveränderung überhaupt das einzige Symptom

[1] Zit. bei *Schob*.

darstellt. Obgleich über Netzhauttumoren nur bei einem kleinen Bruchteil der Fälle von tuberöser Sklerose berichtet wird (nähere Angaben bei *Tarlau* und *McGrath*), glaubt *Passow*, daß ihr Vorkommen häufig genug sei, um sie zum Krankheitsbild zu rechnen. Nach *Critchley* und *Earl*[1] darf sogar die Diagnose auf Grund eines positiven Augenbefundes allein gestellt werden, wenn das Vorkommen der Krankheit in der Familie feststeht. An der Bedeutung des Symptoms, besonders für erbbiologische Untersuchungen, ist somit nicht zu zweifeln.

Tarlau und *McGrath* geben folgende Zusammenstellung der ophthalmoskopisch erfaßbaren Veränderungen des Augenhintergrundes:

1. Maulbeerförmige, gewöhnlich glänzend weiße Tumoren.
2. Knötchenförmige weiße oder graue Tumoren von wechselnder Größe, erstere erhaben, letztere nur als flache „Plaques" erscheinend.

   Diese beiden Typen können zystische Bildungen aufweisen und von der Papille oder vom Fundus ausgehen.
3. Pigmentierung der Retina, von einzelnen, stecknadelkopfgroßen, gelben oder schwarzen Flecken bis zu einem an Retinitis pigmentosa erinnernden Aussehen.
4. Sekundäre Degeneration der Retina oder gar der Chorioidea, oder Veränderungen ähnlich einer Retinitis proliferans.
5. Stauungspapille und andere Zeichen erhöhten intrakraniellen Druckes als Folge großer Tumoren im Schädelinnern.

Von den 42 bisher in der Literatur bekannten Fällen mit Netzhauttumoren wurden 8 histologisch untersucht (tabellarische Zusammenstellung bei *Tarlau* und *McGrath*).

Van der Hoeve findet, daß die von ihm untersuchten Papillengeschwülste teils aus Fasern bestehen, „welche aus der Nervenfaserschicht durch Löcher in der Membrana limitans interna in diese übergehen", zum größten Teil aber aus Zellen. Diese weisen einen großen, meist gut färbbaren Zellkörper auf und sind stellenweise ähnlich einem Synzytium mit den Nachbarzellen verschmolzen. Es finden sich große Kerne mit Nukleolen, „Degenerationsformen, wie sie häufig bei malignen Tumoren vorkommen". Nach der Ansicht des Autors sind diese Zellen „wahrscheinlich Abkömmlinge der ersten Retinaanlage, eine Art Neurozyten, welche sich nicht in Neuroblasten und Spongioblasten differenziert haben". Die Tumoren im

[1] Zit. bei *Tarlau* und *McGrath*.

Fundus wechseln in der Größe zwischen „eben wahrnehmbaren, knopfförmigen Auswüchsen oder ganz leichten Verdickungen der Nervenfaserschicht" und großen geschwulstähnlichen Massen. Sie bestehen ebenfalls aus Zellen, die den oben geschilderten entsprechen, und aus Fasern, welche fast alle der Nervenfaserschicht entstammen. Sie beschränken sich auf die Nervenfaserschicht und manchmal die Ganglienzellschicht; nur an einigen Stellen ist die innere Körnerschicht durchbrochen oder ersetzt. Einige Geschwülste zeigen ziemlich große Blutgefäße. Die Tumoren sind zum Teil zystisch entartet, und in ihrer Umgebung finden sich in der Netzhaut Ödeme, zystische Degeneration und entzündliche Veränderungen, letztere auch in andern Teilen des Auges. Aus der Beobachtung knopfförmiger Auswüchse (welche den Eindruck einer Abschnürung erwecken), frei im Glaskörper flottierender Zellmassen und endlich von Stellen, die „den Eindruck machen, als ob da ein derartiger niedergefallener Geschwulstknopf weitergewachsen" wäre, schließt der Autor auf die Möglichkeit einer Vermehrung der Geschwülste durch Aussaat.

Bei einer zweiten Patientin erhebt *Van der Hoeve* ähnliche Befunde. Besonders erwähnt er, daß ein kleiner Tumor in ungewöhnlicher Weise mehrere Netzhautschichten durchsetze und daß ein größerer „Andeutungen von Wirbeln im Gewebe" zeige.

Schob berichtet über einen Fall mit zahlreichen Netzhauttumoren, welche sich teils flach, teils ganz unvermittelt über das Niveau der Netzhaut erheben, ohne daß zwischen der Größe der Geschwulst und der Steilheit der Erhebung eine Beziehung besteht. Die Oberfläche der Herde ist meist höckerig und trägt oft mamillenartig eingeschnürte Fortsätze. Die Tumoren bleiben ausnahmslos auf die Nervenfaserschicht beschränkt; die Ganglienzellschicht ist erhalten und die Ganglienzellen zeigen keine Veränderung, dagegen sind die dazwischen liegenden Gliakerne vermehrt. Atypische Ganglienzellen, wie sie in den Hirngeschwülsten vorkommen, fehlen völlig. Die Masse des eigentlichen Tumors weist zwei Schichten auf: 1. eine direkt unter der Limitans interna liegende breitere, dichtere und kernreichere, meist gefäßärmere Schicht, 2. an der Grenze zwischen Nervenfaser- und Ganglienzellschicht eine schmale, lockere, stellenweise geradezu weitmaschig gebaute und gefäßreichere Zone. Die Kerne der ersten Schicht sind dicht unter der Oberfläche senkrecht zu dieser gestellt, und in derselben Richtung verlaufen die dazwischen liegenden Bündel dicker Gliafasern (nach der *Holzer*schen Gliamethode dargestellt). In den tieferen Lagen bilden die Kerne

Haufen und vorwiegend zur Oberfläche parallele Züge, die Gliafasern ein dichtes Gewirr. Die Zellen lassen sich in dieser dichten Partie schwer gegeneinander abgrenzen, nach der maschigen Zone hin werden sie zunehmend sternförmig. Die Kerne sind teils blasig, groß, chromatinarm, teils kleiner, chromatinreich, stellenweise pyknotisch. Langgezogene, gekrümmte, hantel- oder biskuitförmige Kerne kommen vor. Meist finden sich ein bis drei Nukleolen, selten mehrkernige Zellen und Kernhaufen. Große Gliazellen, wie sie in den Hirnherden vorkommen, fehlen. Der retikuläre Teil des Tumors scheint infolge ödematöser Durchtränkung entstanden zu sein.

Ein größerer Tumor zeigt fünf Schichten: Eine kernreiche, dichte Zone unter der Oberfläche, darunter eine retikuläre, dann eine kernreichere, dichtere Mittelschicht mit vorwiegend parallel zur Oberfläche angeordneten Kernen, ausgesprochener Streifung der Grundsubstanz und wenig Gliafasern, ferner eine weitmaschige, fast zystisch-retikuläre Schicht und endlich eine kernreiche, aber ziemlich locker gebaute Zone über der Ganglienzellage. In der letzten Schicht treten Gliafasern wieder in größerer Zahl hervor und lassen sich durch die Ganglienzellschicht hindurch bis in die Granularis interna verfolgen. Das *Bielschowsky*-Präparat zeigt, daß die Mittelschicht der Nervenfaserschicht entspricht. Diese ist gegenüber der Norm verbreitet; die Fasern erscheinen durch dazwischenliegende Zellgruppen auseinander- und aus ihrer Richtung gedrängt und zeigen spindelige Auftreibungen. Fettige Abbauprodukte sind nirgends nachweisbar.

Aus diesen Befunden folgert der Verfasser, daß zwischen den Netzhautgeschwülsten und anderen gliomatösen Tumoren nahe verwandtschaftliche Beziehungen bestehen. Ihr Ausgang von der normalerweise schon Glia führenden Nervenfaserschicht scheint ihm die Theorie *Bielschowskys* zu beweisen, nach welcher der tuberösen Sklerose im wesentlichen nur ein blastomatöser Prozeß der Glia zugrundeliegt.

Feriz hatte Gelegenheit, später einen der Fälle *van der Hoeves* histologisch zu bearbeiten. Die Tumoren erwiesen sich als mit freiem Auge sichtbare weißliche Knötchen, deren histologisches Substrat von einem zellreichen, gut färbbaren Fasergewebe gebildet wird, hauptsächlich in der Nervenfaserschicht liegend und nur zum kleinen Teil in die Ganglienzell- und innere plexiforme Schicht reichend. Die Herde scheinen ganz allmählich aus den normalen innersten Lagen der Retina hervorzugehen, während die darunterliegenden Schichten nur ein wenig gedrückt erscheinen, und gleichen

im Zentrum „dichtgewebten, flachen, zell- und gefäßreichen, durch lockere, strahlig verlaufende Faserzüge mit der Unterlage verbundenen Schwielen". Die Zellen sind groß, vielgestaltig, spinnen- oder sternförmig, auffallend eosinophil, und besitzen zum Teil Vakuolen, die möglicherweise Fett enthalten. Die undeutlichen Grenzen der Zellen lassen an synzytiale Zusammenhänge denken. Die Kerne sind rund bis dreieckig, deutlich strukturiert, Mitosen fehlen. Stellenweise läßt das Gewebe deutliche Faserstruktur erkennen; die Fasern bilden ausstrahlende Stränge, die sich ausbreiten oder wirbelförmig verfilzen. In der Umgebung der Herde ist die innere plexiforme Schicht aufgelockert und verbreitert, die Ganglienzellage unregelmäßig und undeutlich, die Ganglienzellen werden spärlich. Unter der „Schwiele" treten an ihrer Stelle vereinzelte „große eiförmige Zellen mit azidophilem Protoplasma und runden, ziemlich blassen Kernen" auf. Die unteren, nicht beteiligten Schichten der Retina erscheinen nur ein wenig gedrückt, wie in der Nachbarschaft expansiv wachsender Geschwülste.

Der Autor möchte den vorliegenden Netzhautherden nicht ohne weiteres Geschwulstcharakter zuerkennen, sondern sie eher als Analogien zu den tuberösen Bildungen der Hirnsubstanz auffassen, da die Veränderungen der Netzhaut mit denen des Gehirns in allen charakteristischen Eigenschaften übereinstimmen (Störung der feinen Struktur der oberflächlichen Lagen, mangelhafte Ausbildung der Ganglienzellen in der Umgebung der Herde, Auftreten eines atypischen, der Neuroglia nahestehenden Fasergewebes an Stelle des funktionierenden Nervengewebes).

Horniker und *Salom* (zit. bei *Tarlau* und *McGrath*) berichten im wesentlichen über gleiche Befunde wie die früheren Autoren. Die Herde sind in ihrem Fall auf die Nervenfaser- und Ganglienzellschicht beschränkt und drängen die übrigen Schichten beiseite, ohne in sie einzudringen. Das Gewebe ist reichlich mit Blut versorgt, ödematös, von synzytialem Aussehen und weist ein derbes, fibriläres Netzwerk auf. Die Kerne zeigen Biskuitform, reichlich Chromatin und einen oder mehrere Nukleolen. Der Tumor enthält mit Serum und Blut gefüllte Hohlräume.

Fleischer konnte an den Netzhautherden seines Falles die Befunde früherer Beobachter bestätigen. Er fand „verschieden gestaltige Zellwucherungen in der Nervenfaserschicht, bis in die tieferen Netzhautschichten reichend, mit Neubildung von Gliafasern und stärker kalkhaltigen Konkrementen". In der benachbarten Aderhaut beobachtete er Knochenbildung. Auffallend war die verstärkte

Gefäßbildung in der Umgebung der Herde, und es schien auch klinisch „eine gewisse Beziehung zu den Netzhautgefäßen" zu bestehen.

Im Falle von *Kuchenmeister* (zit. bei *Fleischer*) sind beide Augen betroffen, die Papillen bleiben verschont. Die Tumoren umfassen alle Netzhautschichten; sie bestehen aus Zellen von wechselnder Größe und „neugebildeten Gliafasern". Gewisse Stellen zeigen Kalkeinlagerung, die Chorioidea auch Knochenbildung.

Messinger und *Clarke* veröffentlichten einen ähnlichen Fall. Hier deckt der Tumor zum Teil den Diskus und ist in den Nervus opticus eingedrungen. Er zeigt eine glatte Oberfläche; an seinem Rande ragt eine dünne Schicht von Tumorzellen über die Membrana limitans interna hinaus. Die Zellen des Tumors wechseln stark in Größe und Form: rund bis eckig, oder länglich mit dickem Fortsatz. Die Zellgrenzen sind undeutlich, an Synzytium erinnernd, die Kerne rund oder oval, bläschenförmig und besitzen oft deutliche einzelne Nukleolen. Polynukleäre Zellen mit drei bis fünf Kernen wurden beobachtet. In den Fortsätzen der größeren Zellen ließen sich durch Behandlung der Präparate mit „phosphatungstic acid" kurze, feine Fibrillen darstellen. Die Frage nach dem Charakter dieser Zellen und nach der Entstehungszeit des Tumors wurde durch *Ida Mann* wie folgt beurteilt: Die Zellen seien gliös und ihre Abstammung aus dem ersten Stadium der Retinadifferenzierung (4.–5. Fetalwoche) wahrscheinlich. Die Differenzierung zu spezieller Glia der Retina habe begonnen, sei aber nicht weit fortgeschritten. Vereinzelt vorkommende faserlose Zellen könnten Neurozyten sein. Als Entstehungszeit des Tumors wird das zweite Stadium der Retinadifferenzierung (6. Woche bis 3. Monat) angegeben, da bei einer früheren Entstehung ein Einfluß auf den Verschluß der fetalen Augenspalte (eine Art Diskus-Kolobom) zu erwarten wäre, während bei einer späteren Bildung die „Umdifferenzierung schon vollendeter Zellen" postuliert werden müßte. Die Verfasser hatten „das Gefühl, daß die zytologischen Gegebenheiten (evidence) zusammen mit den embryologischen Möglichkeiten den Schluß rechtfertigen, daß diese Tumoren vorwiegend gliomatös sind".

Hirosa und *Nagae* beschreiben vereinzelte knötchenförmige Tumoren der Retina, die sich histologisch „als Hypertrophie der Nervenfaserschicht" erwiesen. Sie bestehen aus Zellen, von denen die Autoren „sozusagen keine Beschreibung in der medizinischen Literatur" fanden, und die in Form und Struktur den Glia-Riesen-

zellen der sklerösen Gehirnherde gleichen. Der Zellverband nähert sich einem Synzytium. Die *Müller*schen Fasern sind vermehrt. Die Verfasser glauben, die Hypertrophie der innersten Schicht der Retina durch „Vermehrung des gliösen Systems" erklären zu können, so daß man berechtigt sei, von „einer Art Gliosis" zu sprechen. Die Unterschiede der bei tuberöser Sklerose auftretenden Veränderungen im Gehirn und in den andern Organen ergeben sich nach ihrer Ansicht aus dem verschiedenen Charakter der Stützgewebe, sind aber nur durch eine einzige Grundursache (espèce de cause) bedingt.

Tarlau und *McGrath* berichten über einen von mehreren Zysten ohne besondere Wandung durchsetzten Tumor der Papille. Die Zellen sind im allgemeinen groß, unregelmäßig geformt, besitzen viele Fortsätze und bilden ein Synzytium. Mehrkernige Zellen sind selten. Die Kerne wechseln in Größe und Färbbarkeit; große, runde Bläschenformen mit einem oder mehreren Nukleolen herrschen vor. Deutliches fibrilläres Netzwerk, durch Ödem auseinandergezogen und gelockert, durchsetzt den ganzen Tumor. Die Blutversorgung ist eher spärlich. Die Zellen entsenden je einen Fortsatz zu den Blutgefäßen und bilden so die „für die astrozytische Glia bezeichnenden 'perivascular feet' ". Der Tumor reicht lateral bis in die Nervenfaserschicht der Retina und im Zentrum bis in den Sehnerven. Er komprimiert und verdrängt die andern Schichten der Netzhaut, scheint aber nicht in sie einzuwachsen. Die Retina in der Umgebung des Tumors zeigt zahlreiche Degenerationsherde. In den übrigen Teilen des Auges fehlen pathologische Befunde.

Die Autoren kommen zum Schluß, daß die von ihnen beschriebenen Netzhautveränderungen den gleichen Typus von Zellen und Fibrillen zeigen, wie die früher beobachteten Fälle, und daß es sich um einen gliösen Herd handle, der durch das Aussehen der Zellen und des fibrillären Netzwerks sowie das Vorhandensein der „perivascular feet" als astroblastischer Tumor gekennzeichnet sei.

Hinsichtlich der Deutung dieser Befunde sind alle Autoren darüber einig, daß die Tumorzellen einem frühen Stadium der Retinaentwicklung entstammen müssen; doch herrschen verschiedene Ansichten in bezug auf Grad und Richtung ihrer Differenzierung. *Van der Hoeve* hält die Zellen für „eine Art Neurozyten, welche sich nicht in Glia- oder Ganglienzellen differenziert haben". Er schlägt für die Tumoren den Namen „Phakom" vor, um ihre Verwandtschaft zu den Naevi und damit ihren Mißbildungscharakter auszudrücken. *Schob* dagegen schreibt den Zellen weitgehende gliöse Differenzierung zu und ist mit *Bielschowsky* einig, daß es sich im

wesentlichen um einen blastomatösen Prozeß der Glia handle. *Feriz* möchte den Netzhautherden nicht ohne weiteres Geschwulstcharakter zusprechen, lehnt aber auch die von anderen Autoren angenommene Verwandtschaft mit den Haemangiomen (*von Hippel-Lindau*sche[1] Krankheit) ab. *Ida Mann* schließt aus dem Material von *Messinger* und *Clarke*, daß die Differenzierung in besondere Glia der Retina begonnen habe, aber nicht weit fortgeschritten sei, läßt aber die Möglichkeit offen, daß daneben auch noch Neurozyten vorhanden seien. *Hirosa* und *Nagae* erblicken in den Netzhautherden eine Teilerscheinung der über den ganzen Organismus verbreiteten Tendenz zur Wucherung der Stützgewebe. *Tarlau* und *McGrath* sprechen von astroblastischen Tumoren, nehmen also offenbar echte Geschwülste mit deutlicher gliöser Differenzierung an. Alle Autoren sprechen sich für Gutartigkeit und relativ langsames Wachstum der Geschwüste aus, ausgenommen *van der Hoeve*, welchen gewisse Zellbilder an Degenerationsformen bei malignen Tumoren erinnern und an die Möglichkeit einer Vermehrung durch Aussaat glauben lassen.

Im folgenden wird über einen eigenen Fall mit multiplen Fundustumoren berichtet und versucht, aus den histologischen Befunden Anhaltspunkte zur Klärung bisher noch offener Fragen zu gewinnen.

Krankengeschichte: Ernst R., 23jährig, wurde am 17. März 1940 aus dem Kantonsspital M. in unsere Klinik verlegt. Aufnahmestatus: Körperlänge (mit angezogenen Beinen) 80 cm. Kopfumfang 55 cm.

Haut: zu beiden Seiten der Nase, am Kinn und am übrigen Körper Adenoma sebaceum Pringle, daneben zahlreiche Fibrome.

Reflexe: Nur Muskelreflexe der Arme auslösbar, normal.

Sensibilität: normal, soweit Prüfung möglich.

Kann weder gehen noch sprechen, stößt nur unartikulierte klägliche Laute aus.

Anamnese: Ungefähr einmal in der Woche Krampfanfälle, erstmals im Alter von einem Vierteljahr beobachtet. Etwa gleich häufig Aufregungszustände mit motorischer Unruhe der obern Extremitäten, Schreien und gelegentlich subfebriler Temperatur. Mußte mit der Flasche ernährt werden. War immer unrein.

Familienanamnese: Zwei Geschwister normal entwickelt, eine Schwester geistig beschränkt. Nähere Angaben nicht erhältlich.

Patient starb sechs Tage nach seiner Einlieferung an Pneumonie.

Sektionsbefund[2]: Ausgesprochene tuberöse Sklerose des Gehirns. Meh-

[1] *Lindau* selbst hat sich gegen diese Auffassung ausgesprochen (*A. Lindau:* Zur Frage der Angiomatosis retinae und ihrer Hirnkomplikationen. Acta ophthalm. *4*, S. 193, 1927; zit. bei *McLean*).

[2] Die Überlassung des Sektionsbefundes verdanken wir dem path.-anat. Institut der Universität Bern (Prof. Dr. C. Wegelin).

rere Netzhauttumoren im Fundus beider Augen, makroskopisch als weißliche, linsenförmige Knötchen sichtbar, deren größtes 4 × 4 × 1 mm maß; Zysten und Rhabdomyolipome der Nieren, Lipome des Myokards, pigmentierte Fibrome der Haut.

Histologische Untersuchung

Methodik: Von dem in Formol fixierten und in Paraffin eingebetteten Material wurden Reihenschnitte angefertigt und nach den Methoden von *Nißl*, *Holzer* (Gliafärbung), *Bielschowsky* (auch nach Vorbehandlung mit Pyridin), *Bodian* (Neurofibrillen-Imprägnation), *Perdrau* und *van Gieson* gefärbt.

Die Oberfläche der Knötchen ist bald glatt, bald unregelmäßig bis höckerig. Knopfförmige Ausstülpungen, wie sie *van der Hoeve* beschreibt, wurden beobachtet, doch fehlen Zeichen beginnender oder gar vollendeter Abschnürung. Gegen den Glaskörper hin bildet die Membrana limitans interna fast durchwegs eine scharfe Begrenzung. Wo sie fehlt, ist sie offensichtlich beim Schneiden abgerissen worden. Sämtliche Tumoren stimmen im histologischen Bau überein. Sie betreffen in einigen Fällen nur die Nervenfaserschicht, in andern sind die äußeren Netzhautschichten in wechselndem Maße mitbetroffen, indem die Tumoren bald breit, bald nur mit einem zentralen Zapfen *(Fig. 4)* in die Netzhaut hineinragen. Die Hauptmasse der Knötchen scheint aus der Nervenfaserschicht hervorzugehen. Größere zystische Degenerationsherde konnten nirgends festgestellt werden; wo größere Hohlräume in den Tumoren auftreten, machen sie den Eindruck von Artefakten *(Fig. 4 c)*, entstanden entweder beim Schneiden oder durch Schrumpfung des Materials bei der Einbettung. Ebenso fehlten Kalkeinlagerung, Konkrement- und Knochenbildung.

Die größeren Knötchen, und unter diesen besonders die erhabeneren, lassen in ihrem mittleren Teil deutlich fünf verschiedene Schichten erkennen *(Fig. 1*, rechts). Unter der Membrana limitans interna findet sich ein schmales, feinmaschiges Netzwerk mit wenigen, großen, dunkel gefärbten, länglichen Kernen, welche vorwiegend senkrecht zur Oberfläche gerichtet sind, aber nirgends an dieselbe herantreten. Im *Holzer*-Präparat *(Fig. 3 und 4)* fallen hier Bündel paralleler, feiner Gliafasern auf, die, in größeren Abständen aus der darunterliegenden Schicht aufsteigend, senkrecht zur Oberfläche hinziehen *(Fig. 3 a)*. Die Zwischenräume zwischen diesen Bündeln sind durch schräg oder quer geschnittene Faserzüge ausgefüllt. Die folgende Schicht *(Fig. 1 c)* ist ausgezeichnet durch

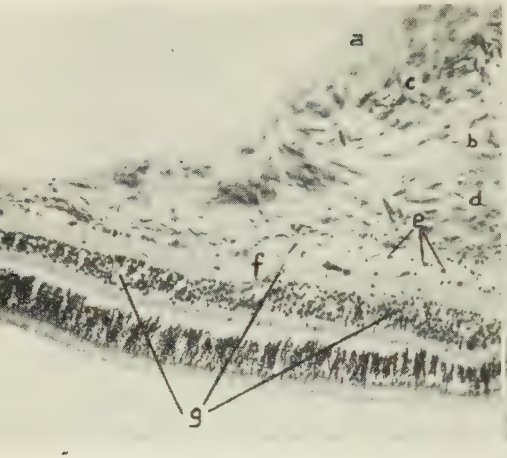

Abb. 1.

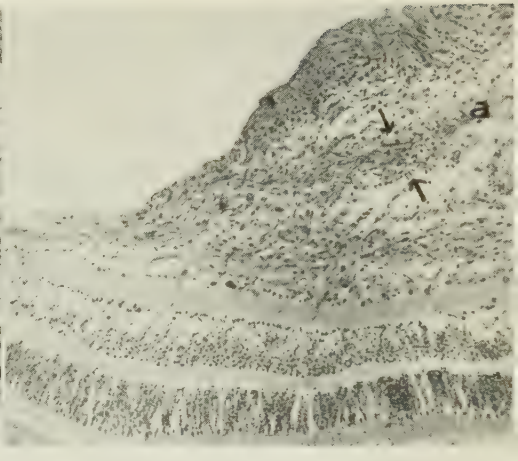

Abb. 2.

Abb. 1. *Nissl*-Färbung. Vergrößerung 110-fach.
Kernarme 1. (a) und 3. (b), kernreiche 2. (c) und 4. (d) Schicht. In der lockeren Schicht nach innen verschobene Ganglienzellen (e). Spärliche Ausbildung der Ganglienzellage (f). In der inneren Körnerschicht einzelne vergrößerte Gefäße (g). Der Zwischenraum zwischen der äußeren plexiformen und der äußeren Körnerschicht ist wahrscheinlich ein Kunstprodukt (Schrumpfung).

Abb. 2. Neurofibrillen-Imprägnation nach *Bodian*. Vergrößerung 110-fach.
Vermehrung der Nervenfasern (a) in der mittleren Schicht zwischen den Pfeilen.

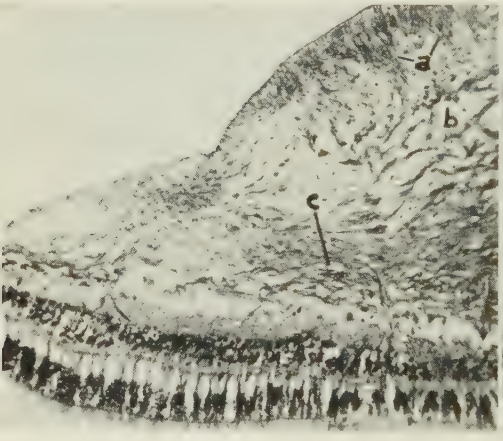

Abb. 3.

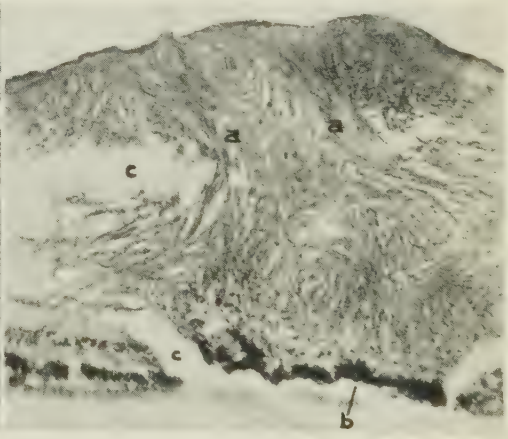

Abb. 4.

Abb. 3. Gliafärbung *(Holzer)*. Vergrößerung 110-fach.
Aufsteigende Gliabündel in der 1. (a), lockeres Fasernetz in der 3. (b) und zur Oberfläche der Netzhaut paralleler Verlauf der Gewebselemente in der 4. Schicht (c).

Abb. 4. Gliafärbung *(Holzer)*. Vergrößerung 110-fach.
Aus der 2. in die 3. Schicht einstrahlende Faserbündel (a). Eingewandertes schwärzliches Pigment (b). Zerreissungen (c), vgl. Abb. 1 und 3.

dichtere Grundsubstanz, die aus einem Filz feiner bis derber Gliafasern besteht, welche in Zügen und Wirbeln vorwiegend parallel zur Oberfläche verlaufen. Die Kerne dieser Schicht sind zahlreicher und entweder rund bis leicht länglich, chromatinarm, fein strukturiert und besitzen einen deutlich sichtbaren Nukleolus mit hellem Hof, oder sie sind langgestreckt, zum Teil gewunden oder unregelmäßig eingeschnürt, chromatinreich, ohne sichtbaren Nukleolus. Querschnitte durch längliche Kerne können kleine, runde, pyknotische Kerne vortäuschen. Im Protoplasma der Zellen ist eine feine rötliche Körnung feststellbar. Die dritte, mittlere Schicht zeigt ungefähr gleiche Kernverhältnisse, ist aber bedeutend ärmer an Zellen *(Fig. 1, b)*, welche hier zum Teil sternförmig sind und den Anblick eines lockeren Synzytiums bieten, wie es von den früheren Autoren beschrieben wird. Ihr Zelleib ist ebenfalls fein gekörnt. Aus der zweiten Schicht herabsteigende und sich auflösende Gliabündel *(Fig. 4 a)* bilden ein lockeres, aus relativ wenigen Fasern bestehendes Netz. In dieser Mittelschicht verlaufen (Präparate nach *Bielschowsky* und *Bodian*) in dichten Bündeln die gegenüber der Norm stark vermehrten marklosen Nervenfasern *(Fig. 2 a)*. Die von *Schob* beschriebenen spindeligen Auftreibungen sind nirgends zu sehen. Die vierte Schicht gleicht in allen Teilen der zweiten, doch ist hier die parallel zur Netzhaut laufende Richtung aller Gewebselemente noch ausgesprochener *(Fig. 1 d* und *Fig. 3 c)*, und unter den Kernformen überwiegen die länglichen des hellen und die langgestreckten des dunklen Typus. Einzelne Zell- und Faserzüge erscheinen auch in dieser Schicht im Querschnitt. Die letzte Schicht ist locker, feinmaschig, kernarm und stellenweise der oberflächlichsten Schicht sehr ähnlich. Sie kann gelegentlich sehr schmal sein oder auch ganz fehlen. Sie enthält besonders in den Randpartien längliche, dunkle, auffallend schlanke Kerne, die den Gliakernen der Optikusfaserschicht gleichen *(Fig. 1 h)*. Die bis in die äußeren Netzhautschichten reichenden, zapfenförmigen Teile der Tumoren werden ausschließlich durch die vierte und fünfte Schicht gebildet *(Fig. 4)*.

In den Randpartien der Herde wird die geschilderte Schichtung verwischt durch den Übergang *(Fig. 1)* in die normale Nervenfaserschicht. Dabei geht die letzte ganz allmählich unter Zunahme der Gliafasern in den vorerst zweischichtigen Tumor über, welcher nach Ausbildung der lockeren Basalschicht dreischichtig wird. Noch weiter zentralwärts teilt sich die Gliafaserlage in zwei Teile, welche in die zweite, beziehungsweise vierte Schicht eingehen, während zwischen ihnen die ebenfalls vermehrten Optikusfasern das Haupt-

element der dritten Schicht bilden. Es ist klar, daß unter diesen Umständen auf randnahen Schnitten statt fünf Schichten nur deren drei oder zwei auftreten können, oder daß überhaupt nur eine Verdikkung der Nervenfaserschicht mit Vermehrung der Glia sichtbar ist.

Obgleich die Tumoren auch in unserem Falle im groben als Verdickung der Optikusfaserschicht bezeichnet werden können, lassen sich doch auch in den übrigen Schichten erhebliche Veränderungen aufzeigen.

In der Ganglienzellschicht sind die dort schon normalerweise vorkommenden Gliakerne in der Umgebung der Herde und in deren lateralen Teilen vermehrt *(Schob)*. Die zugehörige Grundsubstanz hebt sich durch ihre vorwiegend netzhautparallele Streifung von dem unregelmäßigen Maschenwerk des Tumors ab, und zwar bei wenig geschichteten Herden durchgehend, sonst nur in den Randpartien. Die Ganglienzellen selbst werden im Bereich der Herde spärlicher *(Fig. 1 f)*, zeigen an Stelle des normalen Tigroids grobe Klumpen im Zellkörper und große, kaum gefärbte blasige Kerne. Im Zentrum einzelner Geschwülste werden sie kugelig und ihr Protoplasma zeigt sich im *Nissl*-Präparat nur diffus und schwach gefärbt. Vereinzelte Ganglienzellen erscheinen aus ihrem Niveau nach dem Tumor oder nach den äußeren Schichten hin verschoben *(Fig. 1 e)*. Nicht selten fehlt die Ganglienzellage völlig (bei sonst gut erhaltener Netzhautschichtung), vor allem dort, wo sie von der Basis des Tumors durchbrochen wird *(Fig. 4)*.

Die innere plexiforme Schicht erscheint in der Umgebung der Tumoren wenig aufgelockert und verbreitert *(Feriz)*, namentlich aber in ihrer Struktur vergröbert. Im *Holzer*-Präparat *(Fig. 3)* erscheinen gröbere, scharf konturierte Fasern, und es bestehen enge Beziehungen zwischen der inneren retikulären und der äußersten Tumorschicht; einzelne Gliafasern treten aus dem Tumor in der Reticularis interna über *(Schob)*. Die letzte ist in der normalen Netzhaut fast kernfrei, im Bereiche der Geschwülste enthält sie jedoch bedeutend mehr Kerne (in *Fig. 1* angedeutet), die zum Teil den großen Kernen des Tumors, zum Teil eher denen der inneren Körnerschicht gleichen. Die letzteren sind möglicherweise als vermehrt auftretende „verirrte Amakrine" *Cajals*[1] aufzufassen.

Die innere Körnerschicht erfährt eine beträchtliche Auflockerung und entsprechende Verbreiterung. Die Zwischenräume zwischen den Kernen erscheinen meist leer, nur in der Umgebung

[1] Zit. bei *Redslob*, Traité d'ophthalmologie, Vol. I, 1939.

eindringender Tumormassen setzt sich die vergröberte innere plexiforme Schicht durch sie hindurch bis in die äußere plexiforme Schicht fort. In der Nachbarschaft zentraler Tumorpartien kann die Granularis interna durch Geschwulstgewebe bis auf eine einschichtige Zellage ersetzt sein, wobei in der Basis des Tumors Kerne auftreten, die denen der Körnerschicht in Form und Größe entsprechen, aber schwächer gefärbt sind. Die Kerne der *Müller*schen Stützzellen sind stark vermehrt (*Hirosa* und *Nagae*) und heben sich durch ihre dunkle Färbung und längliche bis stumpf-eckige Form deutlich von den andern Kernen der Granulosa interna ab. Die *Müller*schen Fasern durchsetzen die innere plexiforme sowie die Ganglienzellschicht, und ihre Fußkegel erreichen in den Randpartien des Tumors noch die Membrana limitans interna, während sie weiter zentral an der Grenze der basalen Tumorschicht endigen.

Die Veränderungen der äußeren retikulären Schicht gleichen denen der inneren insofern, als auch sie eine gewisse Vergröberung der Struktur aufweist und von vermehrten, derberen *Müller*schen Fasern durchsetzt ist. Je weiter das Tumorgewebe in die äußeren Netzhautlagen eindringt, desto schmäler wird die Schicht. Wo die Granularis interna auf einen einfachen Zellsaum reduziert erscheint, ist die Reticularis externa zwischen den beiden Körnerschichten kaum noch angedeutet oder fehlt ganz, so daß die beiden Körnerschichten ineinander übergehen.

Die Kerne der äußeren Körnerschicht ordnen sich in der Umgebung der Geschwülste und in ihrem Bereich zu schmalen, senkrechten Säulen *(Fig. 1 und 3)*. Neben den normalerweise runden Stäbchen- und Zapfenkörnern treten auch längliche, schwächer gefärbte Kerne auf, welche sich senkrecht zur Oberfläche der Netzhaut stellen; wo die beiden Körnerschichten ineinander fließen, tritt ihre Säulenstruktur zurück, und die Kerne zeigen verschiedenartige Formen, die bald an Stäbchen- und Zapfenkörner, bald an Kerne der innern Körnerschicht oder an die im Tumor vorkommenden Formen erinnern. Einer der beobachteten Tumoren durchsetzt mit seinem zentralen Teil in breiter Masse auch die äußerste Schicht der Netzhaut und enthält an seiner Basis in Haufen angeordnetes schwärzliches Pigment *(Fig. 4)*, wohl aus der Pigmenthaut oder aus der Aderhaut in den Tumor hineingewandert. In der Umgebung dieses vollständigen Netzhautdefektes ist der Schwund der Reticularis externa, die Durchsetzung der Granularis interna mit feinfaserigem Gewebe und das Zusammenfließen der beiden Körnerschichten ebenfalls noch feststellbar *(Fig. 4,* d*)*.

Bindegewebsbilder nach *Perdrau* und *van Gieson* zeigen im Tumor Gefäße von erheblich stärkerem Kaliber, als sie sich normalerweise in der Netzhaut finden, mit breiter Adventitia, welche neben Silberfibrillen in den größten Gefäßen auch kollagene Fasern enthält. Die Gefäßversorgung der übrigen Schichten folgt dem gleichen Plan wie in der normalen Netzhaut. Die größten Gefäße verlaufen in der Optikusfaserschicht; kleinere Äste durchziehen senkrecht die Reticularis interna, um sich im äußeren Teil der Granularis interna in ein parallel zur Netzhaut sich ausbreitendes feines Netz aufzuteilen. Die Gefäße sind jedoch größer und zahlreicher als normal *(Fig. 1, g)*, und es kommen auch noch in der innern Körnerschicht kräftige adventitielle Scheiden vor.

Hinsichtlich des eigentlichen Tumorgewebes stimmen die angeführten Befunde mit denjenigen der meisten früheren Untersucher überein, und es darf als sicher gelten, daß wir in den Netzhautgeschwülsten der tuberösen Sklerose im wesentlichen gliöse Bildungen vor uns haben. Im vorliegenden Falle wurde den Veränderungen innerhalb der dem Tumor benachbarten Netzhautschichten und den Beziehungen dieser Schichten zum Geschwulstgewebe besondere Beachtung geschenkt. Die Beobachtungen darüber lassen sich folgendermaßen zusammenfassen: Bei Geschwülsten, welche die äußeren Netzhautschichten verschonen, und in den Randpartien der tiefer reichenden Geschwülste, finden sich die früher beschriebenen *(Feriz, Tarlau* und *McGrath)* Einflüsse auf die Umgebung: Kompression und Verdrängung der äußeren Schichten. Die Veränderungen der Lamina ganglionaris *(Feriz)*, namentlich der Schwund der Ganglienzellen können durch Druckathrophie erklärt werden. Neben diesen mechanischen Wirkungen des Tumors finden sich aber Erscheinungen, die aktive Bildungen der vom eigentlichen Tumorgewebe freien Netzhautpartien darstellen. Die Auflockerung der innern plexiformen *(Feriz)* und der innern Körnerschicht, die Vermehrung der Gliakerne zwischen den Ganglienzellen *(Schob)*, die Vermehrung und Vergrößerung der Gefäße, die Vermehrung und derbere Ausbildung der *Müller*schen Stützzellen gehören hieher. Die innere plexiforme und die äußere Körnerschicht sind schon in der normalen Netzhaut von Fortsätzen der *Müller*schen Zellen innig durchdrungen, und vermutlich haben wir in der vergröberten Faserstruktur der Reticularis interna sowie in der säulenförmigen Anordnung der Körner in der Granularis externa den Ausdruck einer Hypertrophie dieser Fortsätze zu erblicken, die sogar, entsprechend ihrer gliösen Abstammung, teil-

weise im *Holzer*-Präparat selektiv gefärbt erscheinen können. Die produktiven Vorgänge, welche zur Entstehung der Netzhautgeschwülste geführt haben, sind somit nicht auf die Glia der Optikusfaserschicht beschränkt, sondern werden in gewissem Grade vom gesamten Stützgewebesystem der Retina mitgemacht *(Hirosa* und *Nagae)*. Endlich sind, wie die Vermehrung der Nervenfasern *(Schob)* zeigt, auch die Ganglienzellen noch beteiligt. Wir haben es also in der Netzhaut (wie auch im Gehirn) mit Veränderungen zu tun, welche gliöse sowohl als auch nervöse Elemente betreffen, von den letzteren allerdings nach unseren heutigen Kenntnissen nur die Ganglienzellen. Der Anfang einer solchen Störung ist zweifellos in einem sehr frühen Entwicklungsstadium zu suchen. *Messinger*, *Clarke* und *Ida Mann* verlegen auf Grund topographischer Beziehungen des von ihnen untersuchten Papillentumors den Beginn der Geschwulstbildung in die Zeit von der sechsten Fetalwoche bis zum Ende des dritten Monats und bemerken, daß die Zellen ihrem Differenzierungsgrade nach einer noch früheren Periode (vierte bis fünfte Woche) angehören können.

Das Material des hier geschilderten Falles gestattet Schlüsse auf die Entstehungszeit der Tumoren an Hand folgender Tatsachen: 1. Selbst wenn die Annahme nicht zutrifft, daß wir in den Zellen, welche abnormerweise in der inneren plexiformen Schicht auftreten, „verirrte Amakrine" vor uns haben, so zeigt doch deren bloßes Vorkommen in sonst kernfreien Partien, daß der Krankheitsprozeß der tuberösen Sklerose unter Umständen noch Einfluß auf die Netzhautschichtung haben, sich also schon vor dem Ende des siebenten Fetalmonats auswirken kann. 2. Für den Schwund der Reticularis externa und das Zusammenfließen der beiden Körnerschichten können nicht nur mechanische Wirkungen von seiten des Tumors verantwortlich gemacht werden; denn es ist nicht einzusehen, wie in der Nähe der größten Druckwirkung gerade die stärkste Auflockerung der innern Körnerschicht zustande kommen sollte. Wir müssen vielmehr annehmen, daß auch hier der Krankheitsprozeß in die Vorgänge der Zellschichtung störend eingegriffen hat, und zwar wahrscheinlich gegen Ende des dritten Fetalmonats, weil in diesem Zeitpunkt die endgültige Trennung der Körnerschichten durch die sich entwikkelnde Reticularis externa einsetzt, während die präsumptiven Ganglienzellen zum Teil schon das Niveau ihrer späteren Schicht erreicht haben. Bei einer vor der Einwanderung der Ganglienzellenanlage beginnenden Störung wäre die Ausbildung einer zusammenhängenden Nervenfaserschicht im Tumor nicht zu erklären. Diese

Folgerung entspricht den auf ganz anderem Wege gewonnenen Ergebnissen von *Messinger*, *Clarke* und *Mann*, trifft jedoch nur zu für Herde, welche alle Netzhautschichten umfassen. Bei den übrigen, namentlich den auf die Nervenfaserschicht beschränkten, muß das Wachstum nach der Ausbildung der Netzhautschichten, also nach dem siebenten Fetalmonat, eingesetzt haben. Bei der allgemeinen Tendenz des tuberös sklerotischen Organismus zur Tumorbildung ist die Möglichkeit einer späteren Manifestation ja wohl anzunehmen. *Tarlau* und *McGrath* haben auch tatsächlich bei ihrer Patientin noch im 22. Lebensjahr das Auftreten eines neuen Tumors beobachtet, von dem sie berichten, daß er, „obgleich er die anderen Schichten der Retina in gewissem Grade zusammendrückte und verdrängte, doch nicht in sie einzudringen (invade) schien". Nach der oben dargelegten Auffassung ist dieses Verhalten bei einem spät entstandenen Herde zu erwarten.

Während die früh auftretenden Netzhautgeschwülste in ihrer Entstehung mit Entwicklungshemmungen, beziehungsweise Mißbildungen zusammenhängen, erfolgt ihre weitere Entwicklung vorwiegend als Wucherung, also mehr nach der Art echter Geschwülste, welchen die Netzhautherde um so mehr gleichen, je später ihre Bildung einsetzt. Dementsprechend treffen wir in den Randpartien der älteren und in allen Teilen der jüngeren Knötchen eher blastomatöse Bilder.

Der verschiedenen Entstehungszeit der Tumoren entspricht offenbar in gewissem Maße auch ein wechselnder Differenzierungsgrad ihres histologischen Substrates. So finden *Messinger*, *Clarke* und *Mann* in ihrem Falle (wo der Tumor im dritten Fetalmonat entstand) eine kaum begonnene gliöse Differenzierung der Zellen, *Tarlau* und *McGrath* dagegen in ihrem post partum entstandenen Herd ein ziemlich eindeutig astroblastisches Gewebe, und endlich enthält unser Material kleinste Knötchen, die fast nur als Vermehrung der normalen Glia imponieren. Ein Vergleich mit dem von *McLean* beschriebenen *reinen Gliom (Astrozytom) der Retina* zeigt aber, daß alle tuberös-sklerotischen Veränderungen sich dennoch durch gemeinsame Merkmale von diesem rein blastomatösen Gebilde wohl unterscheiden. Das Gliom scheint von den innersten Retinaschichten auszugehen, ist nach allen Seiten langsam und rein expansiv gewachsen und wirkt wie ein mächtiger Fremdkörper. Es zeigt keinerlei Schichtung und hebt sich lateral überall deutlich von der normalen Netzhaut ab. Im Gegensatz dazu sind die tuberös-sklerotischen Tumoren vorwiegend nach dem Glaskörper hinge-

wachsen und weisen einen einheitlichen Bauplan auf, der sich vor allem in der Erhaltung einer durchgehenden Nervenfaserschicht äußert. Ihr lateraler Übergang in die innerste Schicht der normalen Netzhaut ist so fließend, daß eine Grenze nirgends angegeben werden kann. Diese letzte Eigenschaft verbindet sie außerdem mit den Herden des Gehirns.

Daraus ergibt sich, daß die aus den Veränderungen anderer Organe hergeleitete Auffassung von *Hauser*[1] (welcher sich später auch *Bielschowsky*[2] näherte), derzufolge das Krankheitsbild der tuberösen Sklerose auf eine mit Geschwulstbildung verbundene Entwicklungshemmung zurückzuführen ist, auch für die tuberösen Bildungen der Netzhaut zutrifft. Der Mechanismus der Geschwulstbildung läßt sich etwa folgendermaßen darstellen: Die Entwicklung der Retina bleibt an einzelnen umschriebenen Stellen stehen, so daß die Wanderung der Zellen nach ihren späteren Schichten hin ganz oder teilweise unterbleibt, während sich am weiteren Wachstum nur noch die gliösen Elemente und die präsumptiven Ganglienzellen wesentlich beteiligen. Dieses Wachstum schießt über das Ziel hinaus und führt zur Bildung von Herden von einem Mehrfachen der normalen Netzhautdicke mit einer mächtigen, relativ zur Dicke des Herdes ungefähr im richtigen Niveau liegenden Schicht markloser Nervenfasern. Da der Bereich der Entwicklungshemmung umschrieben ist, die gliösen Elemente in seiner Umgebung an der Wucherung aber noch teilnehmen, ist der ausgewachsene Tumor in den glia-armen Schichten scharf, in den vorwiegend gliösen dagegen seitlich fast gar nicht gegen das normale Gewebe abgegrenzt (Bildung eines „Zapfens" an der Basis einer unscharf begrenzten Wucherung der Nervenfaserschicht). Infolge der mächtigen Entwicklung der innersten (gliösen) Netzhautschicht kann es zu einer Schädigung der übrigen Partien durch Druck und Verdrängung kommen. Da die meisten Geschwülste entweder alle oder dann nur die innersten Schichten direkt betreffen, ist es wahrscheinlich, daß ihre Entstehung vor dem Ende des dritten und nach dem siebenten Fetalmonat besonders begünstigt wird.

Zusammenfassung

Nach einem Überblick über die bisher veröffentlichten einschlägigen Beobachtungen wird über histologische Untersuchungen an einem Fall von tuberöser Sklerose mit multiplen beidseitigen Fundustumoren berichtet und gezeigt, daß es sich um vorwiegend

[1] Berl. Klin. Wschr. 1918, Nr. 12 (zit. bei *Schob*).

[2] J. f. Psychologie u. Neurologie *30* (1924).

gliöse Wucherungen handelt, welche sich trotz mancher an Blastome erinnernder Eigenschaften von echten Geschwülsten deutlich unterscheiden, und daß bei ihrer Entstehung Entwicklungshemmung und Geschwulstbildung zusammenwirken. An Hand der Beziehungen zwischen normalem und sklerotisch entartetem Gewebe wird dargelegt, daß die Bildung der Herde wahrscheinlich zu verschiedenen Zeiten, vom dritten Fetalmonat bis ins erwachsene Alter, einsetzen kann.

Summary

After a survey of the corresponding observations published up till now, the author reports the histological examinations of a case of tuberose sclerosis with multiple retinal tumors on either side, and heshows that it concerns prevailing growths of the neuroglia, which, in spite of many a reminder of Blastome peculiarities, definititely differ from genuine tumor, and that at their genesis, development hindrauce and tumor formation work together. Referring to the connections between normal and sclerotical degenerated tissue, it is shown, that the formation of the groups can probably set in at different times, from the third month after commencement till adult age.

Résumé.

Après une revue des observations les plus importantes publiées jusqu'à maintenant, l'auteur rapporte l'examen histologique d'un cas de sclérose tubéreuse avec tumeurs multiples et bilatérales du fond de l'œil, et il montre qu'il s'agit principalement de proliférations névrogliques qui, malgré de nombreux traits rappelant un blastome, se distinguent nettement des vraies tumeurs, et qu'un arrêt de développement et la formation de tumeurs coopèrent à son apparition. En se basant sur les rapports entre le tissu normal et le tissu dégénéré et scléreux, on montre que la formation des foyers remonte probablement à des époques différentes s'étendant du troisième mois intra-utérin jusqu'à l'âge adulte.

LITERATURVERZEICHNIS

Feriz: Virchows Archiv *278*, 1930. – *Fleischer:* Z. f. Augenheilkunde *88*, 1936. – *Hirosa und Nagae:* Act. Soc. Ophth. jap. *43*, S. 1, 1939. – *Van der Hoeve:* Arch. für Ophth. *111*, 1923. – *McLean:* Arch. of Ophth. *18*, 1937. – *Messinger und Clarke:* Arch. of Ophth. *18*, 1937. – *Passow:* Netzhautgeschwülste bei der tuberösen Hirnsklerose. In: Hereditäre Augenerkrankungen, Bumke und Förster, Hb. der Neurologie *16*. – *Schob:* Z. ges. Neur. und Psych. *95*, 1925. – *Schob:* Pathologische Anatomie der Idiotie. Bumkes Hb. der Geisteskrankheiten, Bd. XI, 1930. – *Tarlau und McGrath:* J. Nervous and Mental Disease *92*, 1940. Traité d'ophthalmologie, Vol. I, 1939.